

Bibliographic Fields**Document Identity**

(19)【発行国】

日本国特許庁(JP)

(12)【公報種別】

公開特許公報(A)

(11)【公開番号】

特開平7-316077

(43)【公開日】

平成7年(1995)12月5日

Public Availability

(43)【公開日】

平成7年(1995)12月5日

Technical

(54)【発明の名称】

腸溶性コーティング用組成物

(51)【国際特許分類第6版】

A61K 47/32 D

9/30

47/26 D

【請求項の数】

1

【出願形態】

FD

【全頁数】

4

Filing

【審査請求】

未請求

(21)【出願番号】

特願平6-131229

(22)【出願日】

平成6年(1994)5月20日

(19) [Publication Office]

Japan Patent Office (JP)

(12) [Kind of Document]

Unexamined Patent Publication (A)

(11) [Publication Number of Unexamined Application]

Japan Unexamined Patent Publication Hei 7- 316077

(43) [Publication Date of Unexamined Application]

1995 (1995) December 5*

(43) [Publication Date of Unexamined Application]

1995 (1995) December 5*

(54) [Title of Invention]

composition for entericly soluble coating

(51) [International Patent Classification, 6th Edition]

A61K47/32D

9/30

47/26D

[Number of Claims]

1

[Form of Application]

FD

[Number of Pages in Document]

4

[Request for Examination]

Unrequested

(21) [Application Number]

Japan Patent Application Hei 6- 131229

(22) [Application Date]

1994 (1994) May 20*

Parties**Applicants**

(71)【出願人】

【識別番号】

000183370

【氏名又は名称】

住友製薬株式会社

【住所又は居所】

大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号

(71) [Applicant]

[Identification Number]

000183370

[Name]

Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.

[Address]

Osaka Prefecture Osaka City Chuo-ku Doshu-cho 2-2-8

Inventors

(72)【発明者】

【氏名】

西井 宏行

【住所又は居所】

大阪府茨木市蔵垣内1丁目3番45号 住友製薬株式会社内

(72)【発明者】

【氏名】

三浦 正剛

【住所又は居所】

大阪府茨木市蔵垣内1丁目3番45号 住友製薬株式会社内

(72) [Inventor]

[Name]

Nishii Hiroyuki

[Address]

Osaka Prefecture Ibaraki City *Kakiuchi 1-3 45*Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd. *

(72) [Inventor]

[Name]

Miura **

[Address]

Osaka Prefecture Ibaraki City *Kakiuchi 1-3 45*Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd. *

Abstract

(57)【要約】

【目的】

錠剤、顆粒剤等の医薬品製剤に、腸溶性コーティングを施す際に良好な成膜性を持ち、かつ作業性の良好な組成物を提供する。

【構成】

アクリル酸エチルとメタアクリル酸の乳化重合体で得られる水分散性共重合体に、ショ糖脂肪酸エステル及びポリエリレングリコールを加えたものを主成分とする水性腸溶性コーティング用組成物。

(57) [Abstract]

[Objective]

At same time satisfactory composition of workability is offered the occasion where entericly soluble coating is administered to tablets, granule or other drug formulation, with the satisfactory film forming behavior.

[Constitution]

In water dispersibility copolymer which is acquired with emulsion polymer of ethyl acrylate and the methacrylic acid, composition for aqueous entericly soluble coating which designates those which add the sucrose fatty acid ester and polyethylene glycol as main component

Claims

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

[Claim (s)]

[Claim 1]

アクリル酸エチルとメタアクリル酸の乳化重合で得られる水分散性共重合体に、(i) ショ糖脂肪酸エステル及び、(ii) ポリエチレングリコール、クエン酸トリエチル、トリアセチン、ポリソルベート80、ヒマシ油、アセチル化モノグリセリド、グリセリンまたはそれらの混合物を加えることを特徴とする水性腸溶性コーティング用組成物。

Specification

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は、錠剤、顆粒剤等の医薬製剤に、腸溶性コーティングを施す際に良好な成膜性を持ち、かつ作業性の良好な組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】

医薬製剤の腸溶性コーティングに、アクリル酸エチルとメタアクリル酸の乳化重合で得た水分散性共重合体を用いることは公知である。

この場合コーティング層のひび割れ、脆化を防ぐため、可塑剤の添加は不可欠であり、ポリエチレングリコール、トリアセチン、クエン酸トリエチル等が好適な可塑剤として従来用いられてきた。

また、これら可塑剤を用いた場合、コーティングの際粘着性が増大し、錠剤或いは顆粒同士が固着し、団粒を形成するため、従来より付着防止のためタルクが配合されていた。

しかしながら、タルクは水中での分散安定性が悪く、コーティングの際、途中経路での沈着或いはスプレーガンノズルのつまりを発生し、作業性を著しく低下させる場合があった。

一方、上記問題を解決するものとして、アクリル酸エチルとメタアクリル酸の乳化重合で得た水分散性の共重合体とショ糖脂肪酸エステル及び水を主成分とする組成物が知られている(特公平 2-50885 号公報)。

【0003】

【解決しようとする課題】

しかしながら、上記組成物はコーティングの際、成膜性が若干劣ることから均一なコーティングを施すためには比較的多量の皮膜剤が必要で

In water dispersibility copolymer which is acquired with emulsion polymerization of ethyl acrylate and the methacrylic acid, composition for aqueous enterically soluble coating which designates that (i) sucrose fatty acid ester and (ii) polyethylene glycol, triethyl citrate, triacetin, polysorbate 80, castor oil, acetylation monoglyceride, glycerine or mixture of those are added as feature

[Description of the Invention]

[0001]

[Field of Industrial Application]

this invention at same time regards satisfactory composition of workability occasion where enterically soluble coating is administered to tablets, granule or other pharmaceutical formulation, with the satisfactory film forming behavior.

[0002]

[Prior Art]

In enterically soluble coating of pharmaceutical formulation, fact that water dispersibility copolymer which is acquired with emulsion polymerization of ethyl acrylate and methacrylic acid is used is public knowledge.

In case of this in order to prevent crack, degradation of coating layer, addition of plasticizer with essential, polyethylene glycol, triacetin, triethyl citrate etc was used until recently as preferred plasticizer.

In addition, when these plasticizer are used, case of coating the tackiness increased, tablets or granule became fixed, in order to form aggregate, from until recently because of deposition prevention, talc was combined.

But, when talc dispersion stability at underwater is bad, being a coating, it generated precipitation or spray gun nozzle plugging with halfway line, the workability there were times when it decreases considerably.

On one hand, copolymer of water dispersibility which is acquired with emulsion polymerization of ethyl acrylate and methacrylic acid as solves above-mentioned problem, and composition which designates sucrose fatty acid ester and water as main component are known, (Japan Examined Patent Publication Hei 2- 50885 disclosure).

[0003]

[Problems to be Solved by the Invention]

But, as for above-mentioned composition in order at time of the coating, to administer uniform coating from fact that film forming behavior is inferior somewhat, relatively film agent of

あった。

【0004】

【課題を解決するための手段】

本発明者は前記問題点に鑑み、成膜性が良好でかつ作業性の良好な腸溶性コーティング剤組成物について鋭意検討を進めた結果、ショ糖脂肪酸エステルおよびポリエチレングリコール等の可塑剤を併用することにより目的を達成できることを見だし、本発明に到達した。

すなわち、本発明はアクリル酸エチルとメタアクリル酸の乳化重合で得られる水分散性共重合体に、(i) ショ糖脂肪酸エステル及び、(ii) ポリエチレングリコール、クエン酸トリエチル、トリアセチン、ポリソルベート 80、ヒマシ油、アセチル化モノグリセリド、グリセリンまたはそれらの混合物を加えることを特徴とする水性腸溶性コーティング用組成物に関するものである。

【0005】

本発明において使用されるアクリル酸エチルとメタアクリル酸の乳化重合で得られる水分散性共重合体としては、1993 年発行の医薬品添加物規格(厚生省薬務局審査課監修)にメタアクリル酸コポリマー、別名オイドラギッド(登録商標)L30D-55 として収載されているものが好適である。

乳化重合では重合と乳化が同時に行われ短時間に高重合度の樹脂が生成し、その樹脂は極めて微粒子(0.01~1 μ m)状態で水中に高濃度(~65%)で、かつ安定に分散したエマルジョン状態で得られる。

ショ糖脂肪酸エステルとしてはラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸などの高級脂肪酸のエステル或いは牛脂、ラノリン、ヤシ油、ヒマシ油、サンフラワー油及びそれらの硬化油などの混合脂肪酸のエステル等があり HLB6~15 のものが好ましい。

ショ糖脂肪酸エステルの使用量は前記共重合体の固形分に対して1~15重量%が適当であり、特に好ましくは2~7重量%である。

【0006】

また本発明において使用される可塑剤、すなわちポリエチレングリコール、クエン酸トリエチル、トリアセチン、ポリソルベート 80、ヒマシ油、アセ

large amount was necessary.

[0004]

[Means to Solve the Problems]

You considered this inventor to aforementioned problem, film forming behavior was satisfactory and and, you discovered fact that objective can be achieved by jointly using result, sucrose fatty acid ester and polyethylene glycol or other plasticizer which advanced diligent investigation concerning satisfactory entericly soluble coating agent composition of workability arrived in this invention.

namely, this invention in water dispersibility copolymer which is acquired with emulsion polymerization of ethyl acrylate and methacrylic acid, is something regarding composition for aqueous entericly soluble coating which designates that (i) sucrose fatty acid ester and (ii) polyethylene glycol, triethyl citrate, triacetin, polysorbate 80, castor oil, acetylation monoglyceride, glycerine or mixture of those are added as feature.

[0005]

Regarding to this invention, as water dispersibility copolymer which is acquired with emulsion polymerization of ethyl acrylate and methacrylic acid which are used, taking in Hajime are made drug additive standard (Ministry of Health and Welfare Pharmaceutical Affairs Bureau examination section supervision) of 1993 issues as methacrylic acid copolymer, alias [oidoragiddo] (registered trademark) L30D-55 those which are ideal.

With emulsion polymerization polymerization and emulsification are done simultaneously and resin of high degree of polymerization forms in short time, the resin in quite fine particle (0.01 - 1 μ m) condition in underwater with high concentration (~65%), is acquired with emulsion state which at same time is dispersed to stability.

There is a ester of lauric acid, myristic acid, palmitic acid, stearic acid, oleic acid, linolic acid or other higher aliphatic acid or a tallow, lanolin, palm oil, castor oil, sunflower oil and a ester etc of those hydrogenated oil or other mixed fatty acid and as sucrose fatty acid ester those of HLB6~15 are desirable.

amount used of sucrose fatty acid ester 1 - 15 weight % being suitable vis-a-vis solid component of aforementioned copolymer, is particularly preferably 2~7 weight %.

[0006]

In addition regarding to this invention, plasticizer, namely polyethylene glycol, triethyl citrate, triacetin, polysorbate 80, castor oil, acetylation monoglyceride, glycerine which is

チル化モノグリセリド、グリセリンまたはこれらの混合物の使用量は前記共重合体の固形分に対して1~15重量%が適当であり、特に好ましくは5~10重量%である。

本組成物の調製方法としては精製水にショ糖脂肪酸エステル及び可塑剤を溶解または分散し、これにアクリル酸エチルとメタアクリル酸の乳化重合で得られる水分散性共重合体を添加混合する方法、或いは該共重合体にショ糖脂肪酸エステル及び可塑剤を溶解または分散し、必要に応じて水で希釈する方法等があるが、要はショ糖脂肪酸エステル、可塑剤、該共重合体及び必要に応じて水を組成物全量の所定の割合で均一に含まれるように調製すればよく上記方法に限定されるものではない。

【0007】

本発明の組成物には、必要に応じて着色料、香料、顔料等の助剤を本発明の目的に影響を与えない程度に添加することもできる。

本発明の組成物を用いて固形製剤をコーティングする方法としては従来公知のコーティング装置例えばパンコーティング装置、流動層コーティング装置、遠心流動コーティング装置、複合型流動コーティング装置、ドラムタイプコーティング装置等を用いて、該組成物を固形製剤上にスプレーコーティングする方法が採用できる。

使用される固形製剤としては特に制限はない。

【0008】

【発明の効果】

本発明の組成物を用いることにより、従来用いられている腸溶性コーティング剤組成物の問題点が解消される。

例えば、可塑剤のみの添加において生じる錠剤または顆粒同士の固着、またはタルクを添加した際のスプレーノズル、液送経路の詰まりが回避でき、その上ショ糖脂肪酸エステルのみ添加によるものに比べ、さらに良好な成膜性が得られ、コーティング中の良好な作業性、胃液に対する良好な抵抗性、腸液中での良好な崩壊性のいずれも十分に満足する腸溶性製剤が得られる。

【0009】

【実施例】

used or amount used of these blend 1 - 15 weight % being suitable vis-a-vis solid component of aforementioned copolymer, is particularly preferably 5~10 weight %.

TRANSLATION STALLED Or in said copolymer sucrose fatty acid ester and plasticizer it melts or disperses there is a method etc which, is diluted with according to need water, but if as for main point as sucrose fatty acid ester, plasticizer, said copolymer and according to need water included in uniform at predetermined ratio of composition total amount, it manufactures, it is not something which is limited well in above-mentioned method. composition preparation method purified water sucrose fatty acid ester plasticizer ethyl acrylate methacrylic acid emulsion polymerization water dispersibility copolymer adding and mixing

[0007]

Also to add to extent of not producing effect on objective of the this invention it is possible according to need dye, fragrance, pigment or other auxiliary agent to composition of this invention.

method which spray coating is done can adopt said composition on solid preparation making use of coater for example bread coater, fluidized bed coating apparatus, centrifugal fluid coater, composite type flow coater, drum type coater etc of prior public knowledge coating is done solid preparation as method which making use of composition of this invention.

As solid preparation which is used there is not especially restriction.

[0008]

[Effects of the Invention]

problem of enterically soluble coating agent composition which is used until recently by using composition of this invention, is cancelled.

Case where fixation or tale of tablets or granule which it occurs at time of adding only for example plasticizer is added be able to evade plugging of sprayer, liquid sending line, furthermore the satisfactory film forming behavior is acquired with addition only of sucrose fatty acid ester on that in comparison with thing, enterically soluble formulation which in each case of satisfactory breakdown property in the satisfactory resistance, intestinal fluid for satisfactory workability, gastric fluid in coating it is satisfied with satisfactory is acquired.

[0009]

[Working Example (s)]

次に実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれによって何ら限定されるものではない。

【0010】

実施例 1

Listing Working Example next, you explain this invention concretely, but the this invention is not something which is limited with this.

[0010]

Working Example 1

(コーティング液組成)					
(coating liquid composition)					
オイドラギッド(登録商標)L30D-55(ロームファーマ社製)(固形分 30%の分散液) 50 部					
[oidoragiddo] (registered trademark) L30D- 55 ([roomufaama] supplied) (dispersion of solid component 30%) 50 sections					
ショ糖脂肪酸エステル(DKエステル(登録商標)F-50)(第一工業製薬) 0.9 部					
sucrose fatty acid ester (DKester (registered trademark) F- 50) (Dai-Ichi Kogyo Seiyaku Co. Ltd. (DB 69-055-7798)) 0.9 part					
ポリエチレングリコール6000					0.9 部
polyethylene glycol 6000					0.9 part
精製水					48.2 部
purified water					48.2 part

(コーティング)白糖・デンプン混合顆粒 1Kg に上記コーティング液を 1.2Kg スプレーコーティングした。

コーティング操作中顆粒のくっつきも見られず平滑な被覆表面の顆粒が得られた。

得られた製剤の第 12 改正日本薬局方一般試験法第 43 崩壊試験法の結果は下記の通りであった。

Above-mentioned coating liquid 1.2 Kg spray coating was done in (coating) sucrose *starch mixed granule 1Kg .

Either adhesion of granule in coating operation was not seen and granule of smooth coated surface acquired.

Result of 12 th revision Pharmacopoeia Japonica general test method 4th 3breakdown test method of formulation which it acquires seemed asdescription below.

第 1 液及び第 2 液に対する崩壊性	
breakdown property for first solution and second solution	
第 1 液(pH1.2)・・・ 崩壊せず(1時間)	
first solution (pH 1.2) ***not to collapse, (1 hour)	
第 2 液(pH6.8)・・・ 5～10 分で崩壊	
second solution (pH 6.8) ***it collapses with 5 - 10 min	

【0011】

[0011]

実施例 2

Working Example 2

(コーティング液組成)						
(coating liquid composition)						
オイドラギッド(登録商標)L30D-55(ロームファーマ社製)(固形分 30%の分散液) 50 部						
[oidoragiddo] (registered trademark) L30D- 55 ([roomufaama] supplied) (dispersion of solid component 30%) 50 sections						
ショ糖脂肪酸エステル(DKエステルF-50(登録商標))(第一工業製薬) 0.9 部						
<seq>DKester F- 50 (registered trademark) (Dai-Ichi Kogyo Seiyaku Co. Ltd. (DB 69-055-7798)) 0.9 part sucrose fatty acid ester						
クエン酸トリエチル						0.9 部
triethyl citrate						0.9 part
精製水						48.2 部
purified water						48.2 part

(コーティング)上記組成のコーティング液を用いて実施例 1 の場合と同一条件でコーティングを施した。

コーティング操作中の顆粒のくっつきも見られず平滑な顆粒表面が得られた。

得られた製剤の第 12 改正日本薬局方一般試験法第 43 崩壊試験法の結果は下記の通りであった。

Making use of coating liquid of (coating) above-mentioned composition in case of the Working Example 1 and coating was administered with identical condition .

Either adhesion of granule in coating operation was not seen and smooth granule surface acquired.

Result of 12 th revision Pharmacopoeia Japonica general test method 4th 3breakdown test method of formulation which it acquires seemed asdescription below.

第 1 液及び第 2 液に対する崩壊性	
breakdown property for first solution and second solution	
第 1 液 (pH1.2) ... 崩壊せず (1 時間)	
first solution (pH 1.2) ***not to collapse, (1 hour)	
第 2 液 (pH6.8) ... 5 ~ 10 分で崩壊	
second solution (pH 6.8) ***it collapses with 5 - 10 min	

【0012】

[0012]

実施例 3

Working Example 3

(コーティング液組成)					
(coating liquid composition)					
オイドラギッド®(登録商標)L30D-55(ロームファーマ社製)(固形分 30%の分散液) 50 部					
[oidoragidido] (registered trademark) L30D- 55 ([roomufaama] supplied) (dispersion of solid component 30%) 50 sections					
ショ糖脂肪酸エステル(DKエステルF-50(登録商標)) 0.45 部					
<seq>DKester F- 50 (registered trademark) 0.45 sectionssucrose fatty acid ester					
クエン酸トリエチル					1.35 部
triethyl citrate					1.35 Section
精製水					48.2 部
purified water					48.2 part

(コーティング)上記組成のコーティング液を用いて実施例 1 の場合と同一条件でコーティングを施した。

コーティング操作中の顆粒のくっつきも見られず平滑な顆粒表面が得られた。

得られた製剤の第 12 改正日本薬局方一般試験法第 43 崩壊試験法の結果は下記の通りであった。

Making use of coating liquid of (coating) above-mentioned composition in case of the Working Example 1 and coating was administered with identical condition.

Either adhesion of granule in coating operation was not seen and smooth granule surface acquired.

Result of 12 th revision Pharmacopoeia Japonica general test method 4th 3breakdown test method of formulation which it acquires seemed asdescription below.

第1液及び第2液に対する崩壊性	
breakdown property for first solution and second solution	
第1液(pH1.2)・・・崩壊せず(1時間)	
first solution (pH 1.2) ***not to collapse, (1 hour)	
第2液(pH6.8)・・・5～10分で崩壊	
second solution (pH 6.8) ***it collapses with 5 - 10 min	

【0013】

実施例 4

[0013]

Working Example 4

(コーティング液組成)					
(coating liquid composition)					

オイドラギッド(登録商標)L30D-55(ロームファーマ社製)(固形分 30%の分散液) 50 部					
[oidoragiddo] (registered trademark) L30D- 55 ([roomufaama] supplied) (dispersion of solid component 30%) 50 sections					
ショ糖脂肪酸エステル(DKエステルF-50(登録商標))(第一工業製薬) 1.08 部					
<seq>DKester F- 50 (registered trademark) (Dai-ichi Kogyo Seiyaku Co. Ltd. (DB 69-055-7798)) 1.08 sectionssucrose fatty acid ester					
クエン酸トリエチル					0.72 部
triethyl citrate					0.72 Section
精製水					48.2 部
purified water					48.2 part

(コーティング)上記組成のコーティング液を用いて実施例 1 の場合と同一条件でコーティングを施した。

コーティング操作中の顆粒のくっつきも見られず平滑な顆粒表面が得られた。

得られた製剤の第 12 改正日本薬局方一般試験法第 43 崩壊試験法の結果は下記の通りであった。

第 1 液及び第 2 液に対する崩壊性

Making use of coating liquid of (coating) above-mentioned composition in case of the Working Example 1 and coating was administered with identical condition.

Either adhesion of granule in coating operation was not seen and smooth granule surface acquired.

Result of 12 th revision Pharmacopoeia Japonica general test method 4th 3breakdown test method of formulation which it acquires seemed asdescription below.

breakdown property for first solution and second solution

第 1 液 (pH1.2))...	崩壊せず(1時間)			
<seq>pH 1.2 first solution)***	Not to collapse, (1 hour)			
第 2 液 (pH6.8))...	5 ~ 10 分で崩壊	壊		
<seq>pH 6.8 second solution)***	It collapses with 5 - 10 min	Breaking		

【0014】

[0014]

対照例 1

Contrasting Example 1

(コーティング液組成)					
(coating liquid composition)					
オイドラギッド(登録商標)L30D-55(ロームファーマ社製)(固形分 30%の分散液) 50 部					
[oidoragiddo] (registered trademark) L30D- 55 ([roomufaama] supplied) (dispersion of solid component 30%) 50 sections					

ショ糖脂肪酸エステル(DKエステル(登録商標)F-50) (第一工業製薬) 1.8 部						
sucrose fatty acid ester (DKester (registered trademark) F- 50) (Dai-Ichi Kogyo Seiyaku Co. Ltd. (DB 69-055-7798)) 1.8 part						
精製水						48.2 部
purified water						48.2 part

(コーティング)上記組成のコーティング液を用いて実施例 1 の場合と同一条件でコーティングを施した。

コーティング操作中の顆粒のくっつきも見られず平滑な顆粒表面が得られた。

得られた製剤の第 12 改正日本薬局方一般試験法第 43 崩壊試験法の結果は下記の通りであった。

Making use of coating liquid of (coating) above-mentioned composition in case of the Working Example 1 and coating was administered with identical condition .

Either adhesion of granule in coating operation was not seen and smooth granule surface acquired.

Result of 12 th revision Pharmacopoeia Japonica general test method 4th 3breakdown test method of formulation which it acquires seemed asdescription below.

第1液及び第2液に対する崩壊性	
breakdown property for first solution and second solution	
第1液(pH1.2)・・・ 液が若干白濁(1時間)	
first solution (pH 1.2) ***liquid somewhat clouding (1 hour)	
第2液(pH6.8)・・・ 5～10 分で崩壊	
second solution (pH 6.8) ***it collapses with 5 - 10 min	

【0015】

[0015]

対照例 2

Contrasting Example 2

(コーティング液組成)							
(coating liquid composition)							
オイドラギッド(登録商標)L30D-55(ロームファーマ社製)(固形分 30%の分散液) 50 部							
[oidoragiddo] (registered trademark) L30D- 55 ([roomufaama] supplied) (dispersion of solid component 30%) 50 sections							
ポリエチレングリコール6000							1.8 部
polyethylene glycol 6000							1.8 part
精製水							48.2 部

purified water						48.2 part
----------------	--	--	--	--	--	-----------

(コーティング)上記組成のコーティング液を用いて実施例 1 の場合と同一条件でコーティングを施した。

コーティング操作中、顆粒のくっつきが顕著で、団粒が発生した。

顆粒表面は平滑であった。

得られた製剤の第 12 改正日本薬局方一般試験法第 43 崩壊試験法の結果は下記の通りであった。

Making use of coating liquid of (coating) above-mentioned composition in case of the Working Example 1 and coating was administered with identical condition .

In coating operation , adhesion of granule being remarkable, aggregate occurred.

granule surface was smooth .

Result of 12 th revision Pharmacopocia Japonica general test method 4th 3breakdown test method of formulation which it acquires seemed asdescription below.

第 1 液及び第 2 液に対する崩壊性	
breakdown property for first solution and second solution	
第 1 液 (pH1.2)・・・ 崩壊せず (1 時間)	
first solution (pH 1.2) ***not to collapse, (1 hour)	
第 2 液 (pH6.8)・・・ 5 ～ 10 分で崩壊	
second solution (pH 6.8) ***it collapses with 5 - 10 min	